

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25292072

研究課題名(和文)食品因子によるアリール炭化水素受容体を介した生体機能調節に関する研究

研究課題名(英文) Studies on the modulation of biological functions by food factors through the action of aryl hydrocarbon receptor

研究代表者

芦田 均 (Ashida, Hitoshi)

神戸大学・(連合)農学研究科(研究院)・教授

研究者番号：90201889

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：アリール炭化水素受容体(AhR)のアンタゴニストとして作用するポリフェノールの機能を調べた。その結果、(1)ルテオリン、ケンフェロール、クルクミン、ならびにプロシアニジンが、TCDDによるAhRを介した薬物代謝系酵素の誘導を抑制すること、(2)ルテオリンがTCDDによる脂肪細胞の分化抑制をキャンセルすること、(3)ルテオリン、ケンフェロール、ならびにクルクミンが肝細胞や脂肪細胞に取り込まれてAhRを介した作用を調節すること、(4)カルコンがAhRの形質転換を抑制することを見出した。以上の結果から、AhRを介したTCDDの作用に対して、ポリフェノールは多面的に抑制作用を示すことが判った。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the functions of polyphenols on an aryl hydrocarbon receptor (AhR)-dependent actions. We obtained following findings: (1) Luteolin, kaempferol, curcumin, and procyanidin suppressed TCDD (an AhR agonist)-induced expression of drug-metabolizing enzymes through inhibition of AhR transformation; (2) Luteolin canceled TCDD-inhibited adipocyte differentiation through suppression of AhR nuclear translocation; (3) Luteolin, kaempferol, and curcumin rapidly incorporated into hepatocytes and adipocytes as mainly an aglycone form, and thereafter they modulated AhR-dependent actions; and (4) Chalcones such as cardamonin suppressed AhR transformation. These results indicate that certain polyphenols possess multi-functional suppressive effect against AhR-dependent actions for the toxicities of TCDD.

研究分野：食品科学

キーワード：アリール炭化水素受容体、ダイオキシン、ポリフェノール、ケンフェロール、クルクミン、ルテオリン
薬物代謝、脂肪細胞分化

1. 研究開始当初の背景

アリール炭化水素受容体 (AhR) は、核内受容体のスーパーファミリーの一つであり、ダイオキシン受容体とも言われているようにダイオキシン類の毒性発現にも深く関わる。一方で、この受容体は生命維持や発生段階において必須な核内受容体型転写因子であるが、その生体調節機能の解明は充分ではない。一方で、環境汚染物質であるダイオキシン類は外因性リガンドとして AhR に強く結合し、情報伝達経路を活性化させ生体機能に変調をきたすことが知られている。

AhR は細胞質でいくつかのタンパク質と複合体を形成している。ダイオキシン類などのリガンドが結合することで核内移行して、パートナータンパク質を組み換えて ARNT とヘテロ二量体となり転写因子として働く。この一連の過程を AhR の「形質転換」という。AhR の形質転換の結果、薬物代謝系酵素などの様々なタンパク質の発現を誘導するとともに、リン酸化シグナルを変化させることで脂質代謝異常に起因する消耗性症候群を発症させる [1,2]。この過程はダイオキシン毒性発現の初発段階であるとともに、AhR を介した機能を解明する上で重要である。

これまでの研究の多くは、ダイオキシン類による AhR の形質転換をはじめとする生化学的変化の解明、ならびに AhR のリガンドとして生体調節機能を発揮する分子の探索であった。その中で、我々を含む国内外の複数の研究グループにおいて、植物性食品に含まれるフラボノイドなどの食品因子が AhR のリガンド候補物質として報告されている。しかし、これらの食品因子が AhR を介した生体調節機能にどのように影響を与えているのか？また、食品因子の真の有効形態はどれなのか？の詳細については不明である。

このような背景から、AhR を介した薬物代謝系酵素の誘導と消耗性症候群に関わる脂質代謝異常とに焦点を絞った研究を行い、これらに対する食品因子の作用機構と真の有効形態を明確にすることが重要であると着想するに至った。これらの結果から、AhR が有する本来の機能解明への手掛かりを得ることができると考えている。

2. 研究の目的

上記の背景に記したように、われわれはフラボノイドなどの食品因子が AhR のアンタゴニストとして作用することを見出した。そこで本研究では、AhR を介した薬物代謝系酵素の誘導と脂質代謝異常の発症に焦点を絞り、フラボノイドなどの食品因子やそれを多く含む食品組成物が AhR の生体調節機能に対する作用の検証と作用機構解明を目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、食品因子や食品組成物による AhR の生体調節機能を解明するために、次の

(1) ~ (4) についての研究を行った。

(1) 薬物代謝系酵素の誘導機構の解明

AhR を発現している培養肝細胞、Hepa-1c1c7 細胞や HepG2 細胞に、ルテオリン、ケンフェロール、クルクミンを様々な濃度で作用させて薬物代謝第一相酵素である CYP1A1 や NQO1、第二相酵素である GST などについて、遺伝子レベルとタンパク質レベルの発現量を解析した。これらの発現解析は、2,3,7,8-TCDD の有無で行い、AhR-XRE 経路を介した薬物代謝酵素発現に対する食品因子の作用を確認した。

ポリフェノールには、Nrf2-ARE 経路を介した薬物代謝第二相酵素を誘導するものがあり、一方で、AhR が Nrf2 の発現調節に関わる可能性が報告されている。そこで、2,3,7,8-TCDD に加えて、Nrf2-ARE 経路の活性化剤である *tert*-BHQ を用いて第二相酵素の発現量を検討した。

(2) 脂質代謝異常の改善効果の解明

消耗性症候群では、ダイオキシン毒性の一つであり、脂肪組織の委縮を伴う体重減少が起り、ひいては遅延性致死に至る。われわれは、動物実験と培養細胞実験により消耗性症候群は、脂肪組織と肝臓における脂質代謝異常を原因として糖尿病病態と類似の症状を呈することを明らかにしている。

そこで、3T3-L1 脂肪細胞を用いて 2,3,7,8-TCDD を作用させることで、消耗性症候群のモデルを構築し、脂肪蓄積の減少を抑制できる食品因子を探索した。有効性を示したルテオリンについて、転写因子である PPAR γ や C/EBP α を指標とし、これらの発現量変動に対する作用を調べた。

(3) 細胞内動態解析

食品因子の細胞内動態については、培養肝細胞に直接作用させたときの細胞内への取り込みを調べた。食品因子を細胞から酢酸エチルで抽出し、アグリコン量だけでなくグロクロニダーゼとスルファターゼ処理することで抱合体量も分析した。また、より生体に近い条件を模倣するため、腸管細胞様に分化させた Caco-2 細胞を用いた腸管透過モデルを構築し、食品因子の動態と透過液を肝細胞に作用させて、薬物代謝酵素の誘導を調べた。

(4) カルコンの AhR 形質転換抑制効果

カルコンを Hepa 1c1c7 細胞に作用させた後に 2,3,7,8-TCDD を処理して AhR の形質転換抑制効果と薬物代謝第一相酵素 CYP1A1 のタンパク質レベルでの発現量を調べた。

4. 研究成果

(1) 薬物代謝系酵素の誘導機構の解明

ルテオリンの効果

ヒト肝細胞株である HepG2 細胞に 2,3,7,8-TCDD を作用させて薬物代謝酵素の発現誘導を確認したところ、薬物代謝第一相酵素である CYP1A1 と NQO1、ならびに第二相酵素である GSTP1 の発現が遺伝子およびタンパク質レベルで増加することを確認

した。また、AhR の阻害剤である CH-223191 は、これらの誘導をキャンセルしたことから、2,3,7,8-TCDD による薬物代謝酵素の発現誘導が AhR に依存していることも確認した。

そこで、ルテオリンを 2,3,7,8-TCDD の前に 1 時間作用させたところ、濃度依存的にこれらの酵素の遺伝子およびタンパク質の発現を抑制することが明らかとなった。この抑制効果は、マウス肝細胞である Hepa 1c1c7 細胞およびラット肝細胞である RL-34 細胞でも認められたことから、ルテオリンは、種差にかかわらず 2,3,7,8-TCDD が誘導する薬物代謝の発現を抑制することが認められた。

次に、薬物代謝第二相酵素の誘導を調節する転写因子である Nrf2 の発現を調べたところ、2,3,7,8-TCDD により誘導されるが、Nrf2-ARE 経路の活性化剤である tert-BHQ によっても誘導された。その結果、NQO1 や GSTP1 は 2,3,7,8-TCDD あるいは tert-BHQ のいずれによっても誘導され、Nrf2 の siRNA 処理によりこれらの誘導がキャンセルされた。そこで、ルテオリンの効果調べたところ、2,3,7,8-TCDD あるいは tert-BHQ により誘導される Nrf2 の発現を抑制した。また、2,3,7,8-TCDD あるいは tert-BHQ による Nrf2 の核内移行を抑制することで、第二相薬物代謝酵素の誘導を調節することが判った。結果として、ルテオリンは、tert-BHQ が誘導する NQO1, GSTP1, AKR1B10, AKR1C1 の遺伝子およびタンパク質レベルでの発現誘導を濃度依存的抑制した。

以上のことから、ルテオリンは AhR のアンタゴニストとして作用することで、薬物代謝第一相酵素、および第二相酵素の発現を調節するだけでなく、Nrf2-ARE 経路を介した薬物代謝第二相酵素の発現も調節することが明らかとなった。

ケンフェロールの効果

ケンフェロールについても同様の実験を実施した。その結果、ケンフェロールはルテオリンと同様に、2,3,7,8-TCDD が誘導する第一相酵素および第二相酵素の発現を抑制したとともに、tert-BHQ が誘導する第二相酵素の発現も抑制した。

ケンフェロールとルテオリンが同様の作用を示したことから、共作用をさせたところ、2,3,7,8-TCDD が誘導する第一相酵素 CYP1A1 および第二相酵素 HO-1 の発現を、それぞれのフラボノイド単独の場合よりも強く抑制することが認められた。

クルクミンの効果

クルクミンについても薬物代謝酵素の発現調節作用を調べた。その結果、クルクミンは、ルテオリンやケンフェロールと同様に 2,3,7,8-TCDD が誘導する第一相酵素および第二相酵素の発現を抑制した。しかし、興味深いことに、tert-BHQ が誘導する第二相酵素の発現は抑制しなかった。

クルクミンによる薬物代謝酵素の発現調節効果について、合成誘導体を用いた研究か

ら、水酸基をメトキシ基に置換した化合物でより強い効果が認められ、化合物の疎水性が高くなると抑制効果が強くなることが判った。このことは、疎水性の化合物に対する親和性が高いという AhR の特性と一致する。

プロシアニジンの効果

AhR のアンタゴニストであるベンゾ(a)ピレンは、薬物代謝系第一相酵素により代謝活性化されて発がん性のある代謝物に変換されて DNA 損傷を起こすことが知られている。また、この活性代謝物は GST により解毒代謝されることも知られている。そこで、エピカテキンとそれが重合したプロシアニジンを豊富に含んでいる黒大豆種皮抽出物を用いて、ベンゾ(a)ピレンが誘導する DNA 損傷に対するの効果を動物実験と HepG2 細胞で検証した。

まず、小核試験により、黒大豆種皮抽出物とそれに含まれるエピカテキンやプロシアニジン二量体から四量体は、ベンゾ(a)ピレンが HepG2 細胞に誘導する小核形成を有意に抑制した。次に、黒大豆種皮抽出物はマウスにおいて、ベンゾ(a)ピレンが誘導する AhR の形質転換と薬物代謝第一相酵素 CYP1A1 の発現を抑制した。この抑制効果は、HepG2 細胞でも認められた。プロシアニジンやエピカテキンも HepG2 細胞で AhR の形質転換と CYP1A1 の発現を抑制し、その効果はエピカテキンよりもプロシアニジンの方が強かった。また、GST の発現誘導を調べたところ、黒大豆種皮抽出物はマウスでも HepG2 細胞でも GST の発現を誘導した。黒大豆種皮抽出物中のポリフェノール各化合物も HepG2 細胞において GST を有意に誘導し、やはり、その効果はエピカテキンよりもプロシアニジンの方が強かった。

以上のことから、プロシアニジンやそれを多く含む食品素材は、AhR アゴニストの作用を軽減し、その効果には薬物代謝酵素の発現調節が関与していることが判った。

(2) 脂質代謝異常の改善効果の解明

消耗性症候群モデルを構築するにあたり、3T3-L1 細胞を前駆脂肪細胞から成熟脂肪細胞に分化させる過程での AhR の発現量を調べたところ、分化前の細胞では AhR の発現が認められたが、分化 3 日目以降では発現が減少し検出できなかった。分化初期の細胞を用いて実験を行った。フラボノイド 13 種と 2,3,7,8-TCDD を前駆脂肪細胞に共作用させた後に、脂肪蓄積量を測定したところ、ルテオリンとエピガロカテキンガラートのみが 2,3,7,8-TCDD による脂肪蓄積の減少を有意にキャンセルした。なお、ケンフェロールとクルクミンは効果が認められなかった。

そこで、ルテオリンに着目してさらなる研究を実施した。ルテオリンによる AhR のアンタゴニスト作用を調べたところ、2,3,7,8-TCDD による AhR の核内移行をルテオリンは濃度依存的に抑制した。次に、脂肪細胞の分化に関わる転写因子の発現を調べ

た。ルテオリンは、2,3,7,8-TCDD により減少した PPAR γ と C/EBP α のタンパク質発現量は、濃度依存的にキャンセルした。上流にある C/EBP β と C/EBP δ の発現量を調べたところ、2,3,7,8-TCDD 単独ではこれらのタンパク質発現量には変化がなかったが、ルテオリンが共存するとこれらのタンパク質発現量が増加した。そこで、ChIP アッセイにより DNA への結合を調べたところ、2,3,7,8-TCDD は C/EBP β と C/EBP δ の C/EBP 結合領域への結合が減少するが、ルテオリンはそれをキャンセルした。

以上のことから、消耗性症候群モデル細胞において、2,3,7,8-TCDD による脂肪蓄積は C/EBP β と C/EBP δ の DNA 結合の低下により、その下流の PPAR γ と C/EBP α の発現量が減少するが、ルテオリンは AhR の核内移行を抑制することで、この作用を抑制することが明らかとなった。

(3) 細胞内動態解析

肝細胞への食品因子の取り込み

ルテオリンを HepG2 細胞に 10 μ M (20 nmols) 作用させたところ、30 分後に 1.23 nmols がアグリコンとして検出された。しかし、1 時間後以降にはアグリコンは検出されなかった。同じ試料に脱抱合酵素処理をしたところ、作用 30 分後には 2.82 nmols が検出されたことから、1.59 nmols の代謝物が存在したことになる。また、作用 1 時間後と 2 時間後には、それぞれ 1.22 nmols と 0.27 nmols の代謝物が検出された。また、作用 4 時間後にはアグリコンだけでなく代謝物も消失していた。

ケンフェロールについても同様の実験を行った。HepG2 細胞に 10 μ M (20 nmols) のケンフェロールを作用させたところ、作用 30 分後と 1 時間後にアグリコンがそれぞれ 1.55 nmols と 0.08 nmols が検出された。なお、作用 2 時間後以降にはアグリコンは検出されなかった。同じ試料に脱抱合酵素処理をしたところ、作用 30 分後には 2.45 nmols が、1 時間後にはやや増加して 2.97 nmols が検出された。その後低下して、2 時間後と 4 時間後にはそれぞれ 1.42 nmols と 0.65 nmols が検出された。

そこで、次にルテオリンとケンフェロールを 10 μ M ずつ共作用させて、取り込み量を測定した。作用 30 分後と 1 時間後で、単独作用時の約 2 倍のケンフェロールが検出された。このときルテオリンの検出量はほとんど変化しなかった。すなわち、ルテオリンは、ケンフェロールの細胞内への取り込みを促進させることが明らかとなった。すなわち、(1) で認められたケンフェロールとルテオリンの共作用による増強効果は、ケンフェロールの細胞内への取り込み量が増加したことに起因することが強く示唆された。

さらに、腸管細胞様に分化させた Caco-2 細胞に、20 μ M のケンフェロールあるいはルテオリンをそれぞれ単独で 2 時間透過させた

ところ、それぞれのアグリコンとして 6.2 μ M あるいは 3.2 μ M 検出された。脱抱合処理を行うと、それぞれ、7.5 μ M あるいは 3.6 μ M 検出された。すなわち、ケンフェロールはルテオリンより腸管細胞を透過しやすく、37.5% が透過することがわかった。また、同様の方法でケンフェロールとルテオリンを 10 μ M ずつ共作用させたときには、透過量はアグリコンとして 4.9 μ M と 1.8 μ M であり、脱抱合処理を行うと、5.8 μ M と 2.0 μ M が検出された。これらの結果から、腸管細胞においてもケンフェロールの方がルテオリンよりも透過されやすいことが明らかとなった。

クルクミンについても Hepa-1c1c7 細胞を用いて、取り込みを蛍光法で測定した。クルクミンは体内動態が低いことが知られているが、直接細胞に作用させた場合には、少ないながらも 2-3% 程度がアグリコンとして取り込まれることが判った。

以上の結果から、ポリフェノールは肝細胞では代謝されるが、主にアグリコンが AhR の形質転換を介した作用調節に寄与することが示唆された。

脂肪細胞への食品因子の取り込み

上記(2)の実験において、ルテオリンを 30 μ M で 3T3-L1 細胞に作用させたときの細胞内への取り込みを調べた。その結果、ルテオリンは 30 分後に細胞内に取り込まれた量が 93.8 μ M に到達し、1 時間後には 103 μ M に達し、2 時間後から減少し始めて 93.2 μ M となったが、4 時間後でも 65.2 μ M が残存していた。また、これらはアグリコンとして存在しており、代謝物である抱合体は検出されなかった。これらの結果から、ルテオリンは、脂肪細胞内にアグリコンとして蓄積し、機能発現に寄与したことが強く示唆された。

(4) カルコンの AhR 形質転換抑制効果

われわれのこれまでの研究により、フラボノイドによる AhR の形質転換抑制効果は、サブクラスに依存することが判っている。しかし、フラボノイド生合成の前駆体であるカルコンの効果は不明であった。そこで、カルコンの AhR 形質転換抑制効果を検証した。

その結果、カルダモンをはじめとするいくつかのカルコンが 2,3,7,8-TCDD による AhR の形質転換を抑制した。構造活性相関を解析したところ、カルコンの 2'位または 6'位に水酸基、あるいはメトキシ基が抑制効果に寄与しており、4'位に官能基がある場合には、抑制効果が低下した。また、2 位の二重結合が単結合になると抑制効果が弱まった。

カルダモンを含む有効性を示したカルコンの作用機構は、AhR にアンタゴニストとして結合することで、TCDD が誘導する AhR の核内移行を抑制するとともに、AhR と Arnt のリン酸化を抑制することで、これらからなるヘテロ二量体形成を抑制する。このため、AhR/Arnt ヘテロ二量体と DRE との結合が低下し、転写因子としての作用が脆弱化する。最終的には、CYP1A1 などの AhR に

より制御されているタンパク質の発現が低下することが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者, 研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計6件)

Itsuko Fukuda, Shin Nishiumi, Rie Mukai, Ken-ichi Yoshida, Hitoshi Ashida, Catechins in tea suppress the expression and activity of cytochrome P450 1A1 through the aryl hydrocarbon receptor activation pathway in rat livers, *International Journal of Food Science and Nutrition*, 査読有, Vol. 66, 2015, 300-307. DOI:

10.3109/09637486.2014.992007

Hitoshi Ashida, Kiyonari Harada, Sakiho Mishima, Yoko Yamashita, Fumio Matsumura, Luteolin suppresses TCDD-induced wasting syndrome in a cultured adipocyte model, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 査読有, Vol. 120, 2015, 14-20. DOI: 10.1016/j.pestbp.2014.11.005

Hitoshi Ashida, Tianshun Zhang, Yuki Kimura, Songyan Jiang, Yoko Yamashita, Effects of luteolin on TCDD- and tert-butylhydroquinone-induced drug-metabolizing enzymes and nuclear factor-erythroid-2-related factor 2, *Organohalogen Compounds*, 査読無, Vol. 76, 2014, 317-320.

Tianshun Zhang, Yuki Kimura, Songyan Jiang, Yoko Yamashita, Hitoshi Ashida, Luteolin modulates expression of drug-metabolizing enzymes through the AhR and Nrf2 pathways in hepatic cells, *Archives Biochemistry and Biophysics*, 査読有, Vol. 557, 2014, 36-46. DOI:10.1016/j.abb.2014.05.023

Chao He, Tianshun Zhang, Norio Yamamoto, Itsuko Fukuda, Hitoshi Ashida, Inhibitory effect of cardamonin on transformation of aryl hydrocarbon receptor, *Organohalogen Compounds*, 査読無, Vol. 75, 2013, 620-624.

Tianshun Zhang, Songyan Jiang, Chao He, Yuki Kimura, Yoko Yamashita, Hitoshi Ashida, Black soybean seed coat polyphenols prevent B(a)P-induced DNA damage through modulating drug-metabolizing enzymes in HepG2 cells and ICR mice, *Mutation Research*, 査読有, Vol. 752, 2013, 34-41. DOI:10.1016/j.mrgentox.2013.01.002

[学会発表](計23件)

芦田 均, レセプターとトランスポーターを介したカテキンの生理機能, 第12回

日本カテキン学会年次学術大会(招待講演), 2015.12.4-5,九州大学(福岡県).

中井 里香, 山下 陽子, 芦田 均, ターメリックに含まれる黄色色素であるクルクミンによる AhR ならびに Nrf2 を介した薬物代謝酵素発現調節機構の解明, 第30回日本香辛料研究会, 2015.12.11-12, 龍谷大学響都ホール(京都府).

Rika Nakai, Yoko Yamashita, Hitoshi Ashida, Kaempferol modulates expression of drug-metabolizing enzymes through AhR and Nrf2 pathways, The 6th International Conference on Food Factors (ICoFF2015), 2015.11.22-25, Seoul (Korea).

Rika Nakai, Keiji Funatsu, Yoko Yamashita, Hitoshi Ashida, Curcumin modulates expression of drug-metabolizing enzymes through the AhR and Nrf2 pathways in HepG2 cells, 19th International Conference of Functional Foods (FFC2015), 2015.11.17-18, 神戸大学(兵庫県).

Hitoshi Ashida, Tianshun Zhang, Yoko Yamashita, Noriko Yamamoto, Chalcones suppress differentiation of preadipocytes to adipocytes via AMPK and MAPK pathways, The 7th International Conference on Polyphenols and Health (ICPH2015), 2015.10.27-30, Tours (France).

中井 里香, 王 柳青, 山下 陽子, 芦田 均, ダイオキシンが誘導する薬物代謝酵素の発現に対するルテオリンとケンフェロールの抑制, 第54回日本栄養・食糧学会近畿支部大会, 2015.10.10, 神戸大学(兵庫県).

中井 里香, 船津 慶次, 山下 陽子, 芦田 均, クルクミンによる AhR ならびに Nrf2 を介した薬物代謝酵素発現調節機構の解明, 第62回日本食品科学工学会, 2015.8.27-29, 京都大学(京都府).

Rika Nakai, Yuki Kimura, Yoko Yamashita, Hitoshi Ashida, Kaempferol modulates expression of drug-metabolizing enzymes through the AhR and Nrf2 pathways in HepG2 cells, 12th Asian Congress of Nutrition, 2015.5.14-18, パシフィコ横浜(神奈川県).

原田 聖也, 三嶋 咲穂, 山下 陽子, 芦田 均, 脂肪細胞モデルにおいてルテオリンは TCDD が誘導する消耗性症候群を抑制する, 第19回日本フードファクター学会, 2014.11.8-9, 鹿児島大学(鹿児島県).

Yuki Kimura, Tianshun Zhang, Songyan Jiang, Yoko Yamashita, Hitoshi Ashida, Luteolin Modulates Expression of Drug-metabolizing Enzymes through AhR and Nrf2 Pathways in Hepatocytes, XXVth International Conference on Polyphenols & 8th Tannin Conference (ICP2014),

2014.9.2-6, 名古屋大学 (愛知県).

Hitoshi Ashida, Tianshun Zhang, Yuki Kimura, Songyan Jiang, Kiyonari Harada, Yoko Yamashita, Effects of luteolin on TCDD- and tert-butylhydroquinone-induced drug-metabolizing enzymes and nuclear factor-erythroid-2-related factor 2. The 34th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (DIOXIN2014), 2014.8.31-9.5, Madrid (Spain).

Hitoshi Ashida, Natural flavonoids can modulate the function of dioxin receptor (Invited Speaker), 248th ACS National Meeting, 2014.8.10-14, San Francisco (USA).

木村 有希, 姜 嵩岩, 山下 陽子, 芦田 均, ルテオリンが AhR-Nrf2 経路を介した薬物代謝系酵素発現に与える影響, 第 68 回日本栄養・食糧学会, 2014.5.30-6.1, 酪農学園大学 (北海道).

Hitoshi Ashida, Curcumin and its derivatives suppress activation of dioxin receptor (Invited Speaker), The 4th International Symposium on Curry, "Curry! Food Culture and Health Functionality", 2014.4.24, Seoul (Korea). 芦田 均, 食品に含まれるポリフェノールの機能性研究 (招待講演), 第 5 回食品薬学シンポジウム, 2013.11.1-2, 京都大学(京都府).

Hitoshi Ashida, Tianshun Zhang, Songyan Jiang, Chao He, Yuki Kimura, Yoko Yamashita, Effects of flavonoids on the expression system of drug-metabolizing enzymes (Invited Speaker), Antioxidants and redox process in health – Bilateral Meeting Japan-Brazil, 2013.10.21-22, San Paulo (Brazil).

Yuki Kimura, Tianshun Zhang, Songyan Jiang, Chao He, Yoko Yamashita, Hitoshi Ashida, Black soybean seed coat extract inhibits genotoxicity induced by benzo[a]pyrene through modulating of drug-metabolizing enzymes, Antioxidants and redox process in health – Bilateral Meeting Japan-Brazil, 2013.10.21-22, San Paulo (Brazil).

Hitoshi Ashida, Tianshun Zhang, Songyan Jiang, Chao He, Yuki Kimura, Yoko Yamashita, Black soybean seed coat polyphenols prevent B(a)P-induced DNA damage through modulating drug-metabolizing enzymes in hepatocytes, VIth International Conference on Polyphenol and Health, 2013.10.16-19, Buenos Aires (Argentina).

Yuki Kimura, Tianshun Zhang, Songyan Jiang, Chao He, Hitoshi Ashida,

Luteolin modulates expression of phase II drug-metabolizing enzymes through Nrf2 pathway in HepG2 cells, VIth International Conference on Polyphenol and Health, 2013.10.16-19, Buenos Aires (Argentina).

Chao He, Tianshun Zhang, Norio Yamamoto, Itsuko Fukuda, Hitoshi Ashida, Inhibitory effect of cardamomin on transformation of aryl hydrocarbon receptor, The 33rd International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (DIOXIN2013), 2013.8.25-30, Daegu (Korea).

21 木村 有希, 張 天順, 姜 嵩岩, 賀 超, 芦田 均, ルテオリンによる薬物代謝系調節機構の解明, 第 66 回日本酸化ストレス学会学術集会, 2013.6.13-14, ウィンク愛知(愛知県).

22 木村 有希, 張 天順, 姜 嵩岩, 賀 超, 山下 陽子, 芦田 均, 黒大豆種皮抽出物による薬物代謝系調節能を介したベンゾピレンの毒性抑制, 第 67 回日本栄養・食糧学会大会, 2013.5.24-26, 名古屋大学 (愛知県).

23 芦田 均(招待講演), フラボノイドによるアリアル炭化水素受容体の形質転換調節機構, 第 6 回環太平洋フードプロテインシンポジウム, 2013.5.17, 學士會館 (東京都).

[図書](計 2 件)

Yuki Kimura, Tianshun Zhang, Songyan Jiang, Yoko Yamashita, Hitoshi Ashida, Luteolin Modulates Expression of Drug-metabolizing Enzymes through AhR and Nrf2 Pathways in Hepatocytes, ICP2014 Organizing Committee, Polyphenols Communications 2014, 658 (393-394).

Itsuko Fukuda, Hitoshi Ashida, Academic Press, Polyphenols in Human Health and Diseases, 2013, 1419 (1127-1135).

[その他]

・ホームページ等

<http://www.research.kobe-u.ac.jp/ans-frontier/>

・本研究の内容を含んだ研究成果「生活習慣病予防に資するポリフェノールの食品機能学的研究」により, 平成 28 年 5 月 13 日に日本栄養・食糧学会賞を受賞 (芦田 均)

6. 研究組織

(1)研究代表者

芦田 均 (ASHIDA, Hitoshi)

神戸大学・大学院農学研究科・教授

研究者番号: 90201889

(2)研究分担者: なし

(3)連携研究者: なし